

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Intoxication aiguë volontaire par un carbamate

E. VAN BRUSSEL (1), A. GHUYSEN (2)

RÉSUMÉ : Les intoxications aiguës par dérivés organophosphorés ou carbamates sont importantes à reconnaître dans la mesure où elles peuvent être à l'origine de complications sévères : défaillance cardio-respiratoire, coma, voire décès en l'absence de prise en charge précoce. Pharmacologiquement, le mode d'action de ces substances repose sur un effet inhibiteur des cholinestérases; le tableau clinique de l'intoxication aiguë est, donc, celui d'un syndrome cholinergique. L'intoxication, soupçonnée sur la base du tableau clinique typique, peut être confirmée par le dosage des cholinestérases plasmatiques. Sur le plan thérapeutique, l'atropine reste l'antidote de choix. A dose élevée, c'est la seule molécule dont l'utilisation est reconnue dans le traitement spécifique de telles intoxications. L'administration de pralidoxime est recommandée pour les intoxications par organophosphorés, mais est plus discutée pour celles par carbamates. L'observation d'un cas d'intoxication volontaire par un carbamate puissant, l'aldicarbe, nous offre l'opportunité de revenir sur les éléments-clés de ce type d'intoxication. En effet, la présentation clinique, un peu frustrante, et l'absence initiale de diagnostic renforcent l'intérêt d'une prise en charge symptomatique précoce.

Mots-clés : *Intoxication - Carbamate - Syndrome cholinergique - Cholinestérases - Pralidoxime*

ACUTE VOLUNTARY POISONING BY CARBAMATE

SUMMARY : Acute poisoning by organophosphate or carbamate is important to recognize since it can cause severe complications such as cardio-respiratory failure, coma, and even death in the absence of early management. Pharmacologically, the mode of action of these substances is based on an inhibition of cholinesterases; the clinical presentation therefore consists of a cholinergic syndrome. The typical clinical picture can be confirmed by the dosage of plasma cholinesterases. On a therapeutic viewpoint, atropine remains the antidote of choice. In high doses, it is the only molecule with a demonstrated effect for the specific treatment of such poisonings. Pralidoxime is clearly recommended in case of poisoning by an organophosphate, but is more discussed when carbamates are involved. The observation of a case of voluntary poisoning by a powerful carbamate, aldicarbe, offers the opportunity to review the key elements of this type of poisoning. The rather loose inaugural presentation and the initial absence of diagnosis, underline the value of an adequate premature symptomatic care.

KEYWORDS : *Poisoning - Carbamate - Cholinergic syndrome - Cholinesterases - Pralidoxime*

DESCRIPTION DU CAS

Le «SMUR» est appelé pour une personne retrouvée inconsciente sur la voie publique. A son arrivée, l'équipe découvre un patient âgé de 49 ans, en état comateux dont le score de Glasgow est estimé à 3/15. Ses paramètres hémodynamiques sont stables : la fréquence cardiaque est de 67/min, la pression artérielle de 140/90 mmHg. Les voies aériennes sont libres et la saturation artérielle en oxygène est à 97%. Une mesure de glycémie réalisée d'emblée indique un taux de glucose à 2,60 g/l.

L'examen clinique objective un myosis serré bilatéralement, une hypersialorrhée majeure, ainsi qu'une incontinence urinaire et fécale. Le bilan traumatique semble négatif. Aucun témoin n'étant présent, aucun élément anamnestique n'est disponible, hormis la profession de vétérinaire de ce malade.

Le patient bénéficie d'emblée d'une intubation endotrachéale, autorisant l'instauration

d'une ventilation artificielle, compliquée par des aspirations bronchiques fort abondantes et un épisode de bradycardie avec hypotension brutale lors de la procédure, imposant l'administration intraveineuse de 0,5 mg d'atropine.

À l'arrivée au service des Urgences, les paramètres hémodynamiques et les échanges respiratoires sont satisfaisants et stables. Tout au plus note-t-on une tendance à l'hypertension artérielle avec des pics de pression systolique avoisinant 190 mmHg. Un scanner cérébral réalisé d'emblée ne montre aucune anomalie aiguë, alors que le bilan biologique ne s'avère guère plus contributif, révélant uniquement une élévation modérée de l'amylasémie et de la lipasémie. Un screening toxicologique est faiblement positif pour les benzodiazépines et l'éthanol est dosé à 1,32 g/l : ces éléments ne semblent pourtant pas pouvoir expliquer le tableau clinique observé.

A ce stade, les diagnostics différentiels envisagés sont l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'état de mal épileptique, et l'intoxication par une médication à usage vétérinaire, éventuellement, par organophosphoré. Un

(1) Assistante, (2) Médecin Urgentiste, Service des Urgences, CHU de Liège.

dosage du taux de cholinestérases plasmatiques est demandé d'emblée.

Le lendemain de l'admission, aux Soins intensifs, une hétéro-anamnèse partielle est enfin possible : elle révèle que le patient avait quitté son domicile suite à une dispute conjugale.

Les antécédents comportent un AVC avec hémiparésie gauche suivi de récupération complète, une hypertension artérielle, un diabète de type 2, une notion d'éthylisme et de dépression. Le traitement personnel complet n'est pas connu, mais comporte, notamment, un antidépresseur et un anxiolytique de type benzodiazépine.

Dans le décours immédiat de l'admission, deux éléments sont à noter. Tout d'abord, le développement de myoclonies de l'hémicorps droit, pour lesquelles un EEG est réalisé qui objective une souffrance cérébrale diffuse modérée, aspécifique, sans élément paroxysmique.

Ensuite, le patient garde un myosis serré, des sudations profuses et présente, à deux reprises, une bradycardie avec hypotension répondant à l'administration intraveineuse de 0,5 mg d'atropine. On note même une efficacité semblant démesurée de ce traitement, la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique s'élevant brutalement à 150 battements par minute et 190 mmHg, respectivement. Le retour à des valeurs normales et stables se fait en 20 à 30 minutes.

Dans l'après-midi, le taux de cholinestérases plasmatiques est légèrement abaissé à 4,1 KUI/l (norme 5-13 KUI/l).

Etant donné l'ensemble d'éléments cliniques concordants, le pari d'une intoxication médicamenteuse par un organophosphoré (ou molécule apparentée), éventuellement associé à une benzodiazépine ou un antidépresseur, est pris et un traitement par pralidoxime (Contrathion®) instauré, à la dose recommandée de 400 mg/6h.

Durant les 72 h suivantes, l'évolution neurologique, très lentement favorable, remet en cause le diagnostic d'intoxication aux organophosphorés, décrite comme rapidement réversible. Sans élément nouveau, le traitement est cependant poursuivi.

Au 6^{ème} jour, le patient, dont le sevrage respiratoire et l'extubation ont été retardés par une surinfection pulmonaire, s'éveille enfin et écrit alors un mot : Temik®, nom du toxique qu'il avait ingéré. Il s'agissait d'un carbamate puissant utilisé comme pesticide en agriculture.

Après 4 jours d'administration, la pralidoxime peut être interrompue et le patient extubé le soir-même. Il explique alors qu'il possédait encore ce pesticide (interdit à la vente à présent), et qu'il en avait ingéré une poignée avant de quitter son domicile.

L'évolution ultérieure du patient est tout à fait favorable, sans complication ni séquelle.

INTOXICATION AU CARBAMATE

Les insecticides de la classe des carbamates anti-cholinestérasiques sont utilisés de façon extensive en agriculture. Leurs propriétés physicochimiques, modalités d'utilisations, cinétique et mode d'action sont globalement superposables à ceux de leurs homologues organophosphorés, de même que le tableau clinique de l'intoxication aiguë. La différence majeure entre ces deux types de substances est l'hydrolyse rapide de la liaison carbamate-enzyme, ce qui est à l'origine d'une symptomatologie habituellement de plus courte durée, mais qui peut cependant être plus sévère dans la phase aiguë étant donné la toxicité intrinsèque particulièrement élevée de certains carbamate, tel l'aldicarbe (1). Cette toxicité provient d'une inhibition rapide des cholinestérases.

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë résulte donc d'une stimulation excessive des récepteurs cholinergiques avec accumulation d'acétylcholine au niveau du système nerveux autonome, du système nerveux central et de la jonction neuro-musculaire. Trois syndromes cliniques vont donc s'intriquer :

- *le syndrome muscarinique*, au premier plan, pouvant inclure : myosis, hypersécrétion (rhinorrhée, sialorrhée, bronchorrhée, hypersudation), bronchoconstriction, œdème pulmonaire, hypotension artérielle, bradycardie, nausées, vomissements, incontinence urinaire et fécale. Il est souvent désigné par son acronyme anglosaxon SLUD pour «Salivation, Lacrimation, Urination and Defecation»;

- *le syndrome nicotinique*, se manifestant à la jonction neuro-musculaire : fasciculations et crampes musculaires extrêmement douloureuses, pouvant entraîner la paralysie des muscles respiratoires; notons la possibilité, au niveau ganglionnaire, d'une tendance à combattre les effets muscariniques avec symptômes inverses (par ex. mydriase, tachycardie, hypertension, pâleur);

- *le syndrome central* : troubles neurologiques allant de l'agitation aux convulsions, voire au coma. Il est à noter que les carbamates

franchissent mal la barrière hémato-encéphalique et que ces effets sont, dès lors, généralement moins marqués, voire absents.

DISCUSSION

Les intoxications par carbamates ou organophosphorés sont très fréquentes de par le monde. On estime que 3.000.000 de personnes y sont exposées chaque année, volontairement ou non, et qu'elles seraient responsables de près de 300.000 décès (2). Une étude rétrospective réalisée en 2009 au CHU de Grenoble sur les cas d'intoxications médicamenteuses volontaires se présentant aux urgences montrait l'utilisation d'un carbamate dans 7,4% des cas (3).

La principale raison de cette incidence élevée est la disponibilité aisée de ces substances, ce qui a conduit l'Union Européenne à en limiter l'accès (l'aldicarbe fut, par exemple, retiré du marché en 2007). Cependant, dans les pays en voie de développement, ces intoxications restent une cause de mortalité importante. Ainsi, en Asie rurale, sur 500.000 décès par suicide, 200.000 seraient secondaires à une intoxication aux organophosphorés (4-6).

Peu d'études recensent suffisamment de cas chez l'homme pour pouvoir présenter des résultats significatifs en termes de traitement et de pronostic. Cependant de nombreuses études, en toxicologie et médecine vétérinaire, nous apportent des éléments pertinents. A ce titre, la prise en charge symptomatique par des manœuvres de réanimation supportives reste la priorité. L'administration de doses élevées d'atropine est également validée unanimement (pour l'adulte, 2 mg IV toutes les 5 à 10 minutes si nécessaire, jusqu'à diminution des sécrétions bronchiques, puis possibilité de perfusion continue de 0,02-0,08 mg/kg/h) (7). Elle doit être instaurée rapidement, dès la suspicion clinique. La régression de certains symptômes peut même être considérée comme un critère diagnostique complémentaire. L'action de l'atropine s'explique bien entendu par son antagonisme compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques. Elle n'a que peu d'action sur l'atteinte musculaire et aucun effet sur les cholinestérases.

Ceci introduit l'intérêt potentiel complémentaire des oximes, qui ont pour action de réactiver les cholinestérases phosphorylées. En Belgique, c'est le méthylsulfate de pralidoxime (Contrathion®) qui est le plus utilisé et le plus aisément disponible, mais il existe également l'obidoxime (Toxogonin®).

Leur utilisation est globalement retenue pour les intoxications par organophosphorés; mais, reste, par contre, un sujet de controverse depuis plus de 30 ans, lorsqu'il s'agit de carbamates. En effet, leur utilité dans ce cas est limitée étant donné que l'enzyme inhibée se réactiverait spontanément au bout de 8h (tests *in vitro*). En pratique toutefois, on observe souvent un abaissement du taux de cholinestérases plasmatiques persistant pendant plusieurs jours, ce qui suggère une action plus longue. Un travail réalisé chez 26 enfants intoxiqués par aldicarbe ou méthomyl, traités d'emblée par atropine et obidoxime, montre une guérison en 24 h chez tous les sujets (8). Diverses autres études et méta-analyses remettent cependant en cause leur utilité, mais suggèrent surtout que leur efficacité varie fortement selon le pesticide ingéré (5).

Le Centre Antipoison belge recommande, donc, l'administration de pralidoxime (surtout, en cas de fasciculations et de dépression respiratoire) dans les deux types d'intoxications, sans distinction (7). Une étude de revue réalisée par des toxicologues d'Oran conclut à leur intérêt dans 3 indications : une intoxication par carbamates engageant le pronostic vital et réfractaire à l'atropine, une intoxication mixte par organophosphorés et carbamates, et enfin tout tableau cholinergique sévère dans lequel le toxique potentiel n'est pas connu (1). Cet abord semble actuellement être le plus cohérent au vu des données disponibles.

L'intérêt du dosage des cholinestérases plasmatiques n'est reconnu qu'à titre diagnostique sans toutefois qu'il constitue un reflet de la sévérité de l'intoxication (4, 9). Ainsi, dans le cas que nous rapportons, le dosage de cholinestérases, suivi quotidiennement, avait progressé de 5,4 KUI/l dans un 1^{er} temps, mais avait ensuite fortement chuté jusqu'à 0,7 KUI/l alors que le patient évoluait favorablement. Il est également important de noter que ce dosage n'est que rarement disponible dans des délais suffisamment courts pour orienter le diagnostic précoce et, donc, la prise en charge primitive. (5).

CONCLUSION

Bien que très fréquente dans le monde entier, l'intoxication aiguë par organophosphorés ou carbamates reste de diagnostic malaisé. Sa reconnaissance et sa prise en charge précoces permettent pourtant d'éviter aisément de graves complications. C'est pourquoi tout syndrome clinique de type cholinergique doit faire évo-

quer son diagnostic. Dans tous les cas, les manœuvres supportives de réanimation restent la priorité. Un traitement par atropine doit être rapidement tenté et, en cas de haute suspicion d'intoxication aiguë ou d'engagement du pronostic vital, l'administration de pralidoxime (ou équivalent) doit être instaurée et poursuivie jusqu'à obtention d'un diagnostic clair, pouvant être orienté par le dosage des cholinestérases plasmatiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chefirat B, Belabbaci N, Aboureljal N, et al.— Intérêt des oximes et du dosage de l'activité cholinestérasique dans les intoxications aiguës aux insecticides carbamates. *Bull Inf Toxicol*. INSp Québec, 2013, **29**, 26-36.
2. Eddleston M, Phillips MR.— Self poisoning with pesticides. *BMJ*, 2004, **328**, 42.
3. Quay L, Maignan M, Lume M, et al.— Epidémiologie des intoxications médicamenteuses volontaires accueillies dans un service d'urgences. CHU de Grenoble, 2009.
4. Leibson T, Lifshitz M.— Organophosphate and Carbamate Poisoning : review of the current literature and summary of clinical and laboratory experience in Southern Israel. *Israel Med Ass J*, 2008, **10**, 767-770.
5. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson A.— Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*, 2008, **371**, 597-607.
6. Eddleston M.— Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *QJM*, 2000, **93**, 715-731.
7. Centre antipoison de Belgique. www.poissoncentre.be – consulté 20 juillet 2013.
8. Lifshitz M, Sofer S, Shahak E, et al.— Carbamate poisoning and oxime treatment in children : a clinical and laboratory study. *Pediatrics*, 1994, **93**, 652-655.
9. El Naggat A, Abdalla MS, El-Sebaey AS, et al.— Clinical findings and cholinesterase levels in children of organophosphates and carbamates poisoning. *Eur J Ped*, 2009, **168**, 951-956.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Ghuyssen, Service des Urgences, CHU de Liège, Belgique.
Email : a.ghuyssen@chu.ulg.ac.be